

UNIVERSITI SAINS MALAYSIA

Peperiksaan Semester Pertama  
Sidang Akademik 1994/95

Oktober/November 1994

FCP 457 Biokeperolehan dan Farmakokinetik  
Masa : (3 jam)

---

Kertas ini mengandungi LIMA (5) soalan dan 21 muka surat yang bertaip.

Jawab EMPAT(4) soalan sahaja.

Soalan 1 adalah wajib dan mesti dijawab di atas skrip yang disediakan.

Semua soalan mesti dijawab di dalam Bahasa Malaysia.

ANGKA GILIRAN : \_\_\_\_\_

1. Soalan Pilihan Berganda. Jawab soalan dengan menandakan (//) pada ruang yang dihaskan bertentangan dengan jawapan atau pernyataan yang BETUL ATAU PALING SESUAI bagi sesuatu soalan. Hanya SATU jawapan/pernyataan sahaja yang betul atau paling sesuai bagi tiap-tiap soalan. Sebahagian markah ditolak bagi jawapan yang salah.

A. Yang manakah di antara pernyataan berikut adalah benar?

- (i) Ketoksian gentamisin boleh dielak dengan memonitor kepekatan plasmanya.
- (ii) Satu sebab kepekatan plasma gentamisin dimonitor ialah kerana petunjuk terapeutiknya yang rendah.
- (iii) Kepekatan plasma gentamisin puncak melebihi 2 mg/L dikaitkan dengan peningkatan risiko ketoksian.
- (iv) Volum taburan biasa untuk gentamisin dalam dewasa ialah 0.25L/kg.

- ..... (a) Jika (i) dan (ii) sahaja adalah benar.
- ..... (b) Jika (i) dan (iii) sahaja adalah benar.
- ..... (c) Jika (ii) dan (iv) sahaja adalah benar.
- ..... (d) Jika (ii) sahaja adalah benar.

B. Yang manakah di antara faktor-faktor berikut mempengaruhi farmakokinetik gentamisin ?

- (i) Keobesan.
- (ii) Status hidrasi.
- (iii) Pemberian bersama fenobarbiton.
- (iv) Asites.

ANGKA GILIRAN : \_\_\_\_\_

- ..... (a) Jika (i) dan (ii) sahaja adalah benar.
- ..... (b) Jika (i) dan (iii) sahaja adalah benar.
- ..... (c) Jika (ii) dan (iv) sahaja adalah benar.
- ..... (d) Jika (ii) sahaja adalah benar.

C. Yang manakah di antara yang berikut adalah benar tentang farmakokinetik gentamisin ?

- (i) Ia paling utamanya diekskresikan di dalam ginjal melalui rembesan tubul.
  - (ii) Ia tidak menembusi sistem saraf pusat.
  - (iii) Ia sangat terikat kepada protein.
  - (iv) Volum sebarannya meningkat di kalangan neonat
- 
- ..... (a) Jika (i) dan (ii) sahaja adalah benar.
  - ..... (b) Jika (i) dan (iii) sahaja adalah benar.
  - ..... (c) Jika (ii) dan (iv) sahaja adalah benar.
  - ..... (d) Jika (ii) sahaja adalah benar.

ANGKA GILIRAN : \_\_\_\_\_

D. Yang manakah di antara pernyataan berikut adalah benar?

- (i) Diagnosis klinikal pesakit adalah penting dalam menilai data kepekatan plasma drug.
- (ii) Digoksin diekskresikan melalui ginjal.
- (iii) Dos muatan digoksin perlu ditingkatkan dalam pesakit kegagalan renal.
- (iv) Pemberian digoksin boleh meningkatkan kepekatan plasma fenitoin.

- ..... (a) Jika (i) dan (ii) sahaja adalah benar.
- ..... (b) Jika (i) dan (iii) sahaja adalah benar.
- ..... (c) Jika (ii) dan (iv) sahaja adalah benar.
- ..... (d) Jika (ii) sahaja adalah benar.

ANGKA GILIRAN : \_\_\_\_\_

E. Seorang pesakit 54 tahun diberi satu dos muatan aminofilin 250 mg IV. Pesakit itu mempunyai berat badan 50 kg. (Andaikan  $V_d = 0.5L/kg$ ;  $t_{1/2} = 8 \text{ jam}$ ). Yang manakah di antara pernyataan berikut adalah benar?

- ..... (a) Kepekatan puncak teofilin yang dijangka dari dos itu ialah 10 mg/L.
- ..... (b) Dos muatan tidak sepatutnya diberikan kepada pesakit ini kerana separuh hayatnya adalah pendek.
- ..... (c) Sejarah pengambilan teofilin sebelumnya penting dalam menilai kesesuaian dos muatan ini.
- ..... (d) Tiada satupun di antara pernyataan di atas adalah benar.

F. Seorang lelaki 54 tahun dimulakan dengan digoksin 0.25 mg tiap hari untuk merawat fibrilasi atriumnya. Dua hari selepas terapi dimulakan, kepekatan plasma digoksin 2 jam selepas dos ialah 3.0 ng/ml. Yang manakah di antara pernyataan berikut adalah benar?

- ..... (a) Dos digoksin hendaklah diturunkan kepada 0.125 mg tiap hari untuk mendapatkan kepekatan plasma 1.5 ng/ml.
- ..... (b) Dos digoksin hendaklah ditahan kerana kepekataannya melebihi kepekatan toksik 2 ng/ml.
- ..... (c) Digoksin tidak sepatutnya diberi kepada pesakit ini kerana eliminasinya lambat.
- ..... (d) Tiada satupun di antara pernyataan di atas adalah benar.

ANGKA GILIRAN : \_\_\_\_\_

G. Sepuluh hari selepas diberi fenitoin 300 mg sehari, kepekatan fenitoin plasma yang didapati dalam pesakit Z ialah 6.2 mg/L. Yang manakah di antara pernyataan berikut adalah benar?

- ..... (a) Dos fenitoin hendaklah ditingkatkan kepada 600 mg sehari untuk mendapatkan kepekatan fenitoin 12 mg/L.
- ..... (b) Adalah sukar untuk mengulas keputusan kepekatan fenitoin di atas kerana keadaan mantap belum dicapai.
- ..... (c) Dos fenitoin patut dikurang kerana kepekatan plasma akan melebihi 10 mg/L pada keadaan mantap.
- ..... (d) Tiada satupun di antara pernyataan di atas adalah benar.

H. Seorang bayi berumur 3 hari diberikan gentamisin 10 mg setiap 12 jam. Kepekatan plasma gentamisin 11.5 jam selepas dos kedua adalah 2.0 mg/L dan pada 0.5 jam selepas dos ketiga adalah 4.0 mg/L. Yang manakah di antara pernyataan berikut adalah benar?

- ..... (a) Dos gentamisin hendaklah ditukar kepada 32 mg setiap 36 jam untuk mendapatkan kepekatan puncak 6-8 mg/L dan kepekatan lurah kurang dari 2 mg/L.
- ..... (b) Dos boleh dikekalkan kerana kepekatan adalah di dalam julat terapeutik.
- ..... (c) Adalah mustahil untuk mengulas tentang kepekatan di atas kerana keadaan mantap belum dicapai.
- ..... (d) Tiada satupun di antara pernyataan di atas adalah benar.

...7/-

ANGKA GILIRAN : \_\_\_\_\_

I. Jika suatu drug diberikan secara infusi I.V pada kadar tetap, kepekatan mantapnya akan dipengaruhi oleh....

- ..... (a) kadar cepat infusi.
- ..... (b) separuh hayat drug.
- ..... (c) volum taburan ketara.
- ..... (d) Semua yang di atas.

J. Suatu drug X dikekalkan pada kepekatan mantap 20.0  $\mu\text{g/ml}$  melalui pemberian infusi IV kadar tetap. Separuh hayat drug itu ialah 3 jam. Berapakah kepekatan drug itu 9 jam selepas pemberhentian infusi?

- ..... (a) 2.5  $\mu\text{g/ml}$ .
- ..... (b) 3.6  $\mu\text{g/ml}$ .
- ..... (c) 5.0  $\mu\text{g/ml}$ .
- ..... (d) 6.2  $\mu\text{g/ml}$ .

K. Jika sesuatu drug bila ia diberikan sebagai regimen dos berbilang fluktuasi di antara kepekatan puncak dan lembah dapat dikurangkan dengan.....

- (i) pemberian drug dengan lebih kerap tetapi pada dos lebih kecil.
- (ii) penggunaan dos lebih besar dengan jarak dos lebih panjang.
- (iii) penggunaan sediaan rembesan bertahan.
- (iv) pemberian drug dalam keadaan berpuasa.

ANGKA GILIRAN : \_\_\_\_\_

- ..... (a) Jika (i) dan (iii) sahaja adalah benar.
- ..... (b) Jika (ii) dan (iv) sahaja adalah benar.
- ..... (c) Jika (i), (ii) dan (iii) sahaja adalah benar.
- ..... (d) Jika (i), (ii), (iii) dan (iv) di atas adalah benar.

L. Amaun drug Z yang diekskresikan di dalam urin dalam keadaan tak berubah satu jam selepas satu dos bolus I.V. ialah 37.5 mg. Jika kepekatan plasma pada 0.5 jam selepas pendosan adalah 10.0 µg/ml, apakah nilai klearans urinya?

- ..... (a) 62.5 ml/min.
- ..... (b) 90.5 ml/min.
- ..... (c) 125.0 ml/min.
- ..... (d) 142.0 ml/min.

M. Separuh hayat dan volum taburan ketara suatu drug Z bagi seorang pesakit dianggarkan sebagai 10 jam dan 20 L masing-masingnya. Dengan mengandaikan model farmakokinetik satu kompartmen, apakah kepekatan keadaan mantap bagi seorang pesakit jika ia diberikan drug itu melalui infusi I.V. kadar tetap pada 1 mg/min.?

- ..... (a) 13.6 µg/ml.
- ..... (b) 24.2 µg/ml.
- ..... (c) 43.3 µg/ml.
- ..... (d) 51.6 µg/ml.

...9/-



ANGKA GILIRAN : \_\_\_\_\_

N. Drug X telah diberikan setiap 8 jam dan kepekatan mantap telah dicapai selepas dos ke enam. Anggarkan separuh hayat drug tersebut.

- ..... (a) 4 jam.
- ..... (b) 8 jam.
- ..... (c) 12 jam.
- ..... (d) 16 jam.

O. Jika suatu drug mempunyai nilai klearans renal yang rendah.....

- (i) eliminasinya boleh diganggu dengan merubah pH air kencing.
- (ii) drug mengalami penyerapan semula tubul yang tinggi. ✓
- (iii) eliminasi dapat ditingkatkan dengan memberikan diuretik. ✓
- (iv) filtrasi glomerulusnya adalah rendah. ✓
- ..... (a) Jika (i) dan (iii) sahaja adalah benar.
- ..... (b) Jika (ii) dan (iv) sahaja adalah benar.
- ..... (c) Jika (i), (ii) dan (iii) sahaja adalah benar.
- ..... (d) Jika (i), (ii), (iii) dan (iv) di atas adalah benar

ANGKA GILIRAN : \_\_\_\_\_

P. Di dalam prosedur penyesuaian Bayes yang digunakan untuk perkiraan regimen dos terindividu, ketepatannya dipengaruhi oleh....

- ..... (a) ketepatan kaedah analisa.
- ..... (b) parameter farmakokinetik yang digunakan
- ..... (c) laluan pemberian.
- ..... (d) (a) dan (b) .

Q. Yang manakah di antara pernyataan berikut adalah tidak benar?

- ..... (a) Jika drug menunjukkan kesan pintasan pertama yang tinggi, keperolehan sistemiknya adalah tinggi.
- ..... (b) Volum taburan drug selalunya berkadar terus dengan berat badan pesakit.
- ..... (c) Drug menunjukkan ciri-ciri farmakokinetik dua kompartmen yang nyata jika penyebaran daripada kompartmen pusat ke pinggir adalah perlahan.
- ..... (d) Kesan pintasan pertama yang tinggi boleh dielakkan jika drug diberikan secara transdermal atau intrarektal.

...11/-

ANGKA GILIRAN : \_\_\_\_\_

R. Pemberian secara oral drug nitrat tindakan panjang di dalam rawatan angina tidak disyorkan kerana .....

- ..... (a) berlaku metabolisme lengkap oleh hepar.
- ..... (b) berlaku penguraian drug oleh bendalir gastrik.
- ..... (c) berlaku metabolisme drug oleh flora mikroorganisme gastrousus.
- ..... (d) drug tidak berupaya untuk menembusi membran gastrousus.

S. Penyerapan drug melalui saluran gastrousus mempunyai ciri-ciri berikut kecuali....

- ..... (a) molekul-molekul bersaiz kecil menembusi membran dengan cepat melalui liang akueus. ✓
- ..... (b) molekul-molekul bercabang menembusi membran dengan lebih cepat berbanding molekul-molekul linear.
- ..... (c) kadarcepat penembusan drug melalui membran boleh diramalkan dari pekali sekatan,  $K_o/w$ . ✓
- ..... (d) kesan penembusan membran untuk sebatian dengan kumpulan eter adalah lebih rendah berbanding dengan sebatian dengan kumpulan hidroksil. ✓

ANGKA GILIRAN : \_\_\_\_\_

T. Seorang pesakit yang mengalami gangguan aliran darah saluran gastrousus akan mengalami .....

- ..... (a) peningkatan penyerapan drug melalui pengangkutan aktif.
- ..... (b) penurunan penyerapan drug yang ketelapan membrannya adalah rendah.
- ..... (c) penyerapan yang tidak berubah.
- ..... (d) penurunan penyerapan drug lipofilik.

U. Yang manakah di antara pernyataan tentang input drug secara oral dan rektal ke dalam sistem peredaran berikut adalah tidak benar?

- ..... (a) Drug di dalam supositori yang diserap melalui vena hemoroid utama akan mengalami kesan lintasan pertama hepar.
- ..... (b) Kesan lintasan pertama hepar boleh berlaku secara tertib pertama atau tertib tak linear.
- ..... (c) Bioperolehan drug yang dimetabolismekan terlebih dahulu oleh enzim mukosa gastrousus boleh ditingkatkan melalui penepuan enzim.
- ..... (d) Ekstraksi hepar untuk sesuatu drug yang dimetabolismekan secara tertib pertama dipengaruhi oleh dos yang diambil.

ANGKA GILIRAN : \_\_\_\_\_

V. Yang manakah di antara berikut boleh meningkatkan paras serum drug keadaan mantap apabila nilai parameter ini ditingkatkan?

- (i) Biokeperolehan.
  - (ii) Volum taburan.
  - (iii) Setengah hayat.
  - (iv) Selang masa pendosan.
- 
- ..... (a) Jika (i) dan (iii) sahaja adalah benar.
  - ..... (b) Jika (i) dan (ii) sahaja adalah benar.
  - ..... (c) Jika (ii) dan (iii) sahaja adalah benar.
  - ..... (d) Jika (i), (iii) dan (iv) adalah benar.

W. Drug Y mematuhi kinetik tertib pertama. Dos 200 mg P.O. menghasilkan paras serum puncak 20 mg/L. Sekiranya setengah hayat drug itu ialah 2.5 jam, jumlah jam yang diperlukan bagi 75% daripada drug itu disingkirkan dari badan ialah.....

- ..... (a) 1 jam.
- ..... (b) 2 jam.
- ..... (c) 2.5 jam.
- ..... (d) 3 jam.

ANGKA GILIRAN : \_\_\_\_\_

X. Dos muatan 300 mg drug K telah diberikan kepada pesakit. Jika nilai F adalah 1 dan volum taburannya adalah 25 liter, paras serum yang akan dapat dicapai dengan dos itu adalah.....

- ..... (a) 300 mg/L.
- ..... (b) 25 mg/L.
- ..... (c) 12 mg/L.
- ..... (d) 6 mg/L.

Y. Yang mana di antara drug-drug antikonvulsi berikut tidak mengikut kinetik tertib pertama?

- ..... (a) Fenobarbiton.
- ..... (b) Etosuksimid.
- ..... (c) Karbamazepin.
- ..... (d) Fenitoin.

(25 Markah)

...15/-

2. (A) Profil kepekatan plasma lawan masa berikut telah diperolehi daripada seorang sukarelawan sihat yang diberi 200 mg drug Z secara oral.

Masa (jam)	Kepekatan Plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )
0.5	3.1
1.0	4.7
1.5	5.6
2.0	6.0
3.0	5.9
4.0	5.5
6.0	4.5
8.0	3.6
10.0	2.8
14.0	1.8
18.0	1.0

Jika dos itu diserap dengan sempurna dan profil kepekatan plasma dapat dicirikan secukupnya oleh satu model farmakokinetik satu kompartmen, hitung nilai bagi berikut:

- (a) Pemalar kadar cepat eliminasi.
- (b) Pemalar kadar cepat penyerapan.
- (c) Volum taburan ketara.
- (d) Kepekataan minimum keadaan mantap jika dos drug itu diberikan setiap 6 jam.
- (e) Bilangan dos yang diperlukan setiap 6 jam untuk mencapai kepekatan keadaan mantap.

(11 Markah)

...16/-

(B) Jelaskan perkara berikut:

- a) Kesan lintasan pertama
- b) Fenomena tunggang-terbalik (flip-flop)

(7 Markah)

(C) Bandingkan dengan ringkas prosedur-prosedur Pemadanan 'Least Square' dan Pemadanan Bayes dalam menghitung regimen dos terindividu.

(7 Markah)

3. Seorang lelaki 57 tahun yang mengidapi bronkopneumonia telah diberi gentamisin IV 80 mg setiap 8 jam. Lelaki itu mempunyai berat badan 60 kg.

(A) Anggarkan kepekatan pada keadaan mantap bagi kepekatan plasma maksimum,  $C_{maxs}$  dan kepekatan plasma minimum,  $C_{mins}$  bagi pesakit di atas. (Andaikan volum taburan,  $V_d = 0.25L/kg$  dan pemalar kadarcepat eliminasi,  $k_e = 0.333/jam$ ).

(5 markah)

Tiga hari selepas terapi dimulakan, kepekatan plasma gentamisin didapati 1.5 mg/L sebelum dos pagi dan bernilai 2.0 mg/L empat jam selepas dos paginya.

(B) Apakah anggaran baru pemalar kadar cepat eliminasi dan volum taburan untuk pesakit ini?

(5 markah)

...17/-



- (C) Kepekatan 2 mg/L yang dilihat 4 jam selepas dos di atas adalah berbeza daripada kepekatan 1.51 mg/L yang dijangkakan berasaskan  $V_d=0.25$  L/kg dan  $k_e = 0.333/\text{jam}$ . Apakah faktor-faktor yang dapat menjelaskan perbezaan ini?

( 5 Markah)

- (D) Bincangkan dan jelaskan kaedah yang anda akan gunakan untuk menentukan parameter farmakokinetik terindividu untuk pesakit di atas. Bandingkan kaedah yang anda pilih ini dengan satu lagi kaedah yang boleh digunakan untuk tujuan seumpama.

(10 Markah)

4. (A) Terangkan dengan ringkas maksud farmakokinetik linear dan bukan linear, dan kepentingannya dalam terapi drug.

(6 Markah)

- (B) Kepekatan keadaan mantap fenitoin yang dicapai oleh seorang pesakit yang diberikan 150 mg sehari adalah 5  $\mu\text{g/ml}$  dan 8  $\mu\text{g/ml}$  bagi dos 200 mg sehari. Hitung kadar pendosan yang sesuai untuk pesakit ini mencapai kepekatan keadaan mantap pada tahap 12  $\mu\text{g/ml}$ .

(6 Markah)

- c) (1) Huraikan ciri-ciri farmakokinetik karbamazepin.

(5 Markah)

- (ii) Berasaskan maklumat ini, huraikan bagaimana anda sarankan drug ini diberi kepada seorang pesakit dewasa yang mengalami epilepsi.

(3 Markah)

- (iii) Bincangkan juga strategi anda dari segi pemantauan kepekatan plasma karbamazepin pesakit ini.

(5 Markah)

5. Bincangkan faktor yang mempengaruhi kepekatan mantap sesuatu drug dari segi saiz dos dan frekuensi pemberiannya.

(25 Markah)

Anda Diberikan

(i) Model Satu Kompartmen Terbuka, Dos I.V. Tunggal

persamaan keluk darah:  $C_b = C_o e^{-k_{et}t}$

$$V = \frac{D}{C_o}$$

$$AUC^{0 \rightarrow \infty} = \frac{C_o}{K_e}$$

(ii) Model Satu Kompartmen Terbuka, Dos I.V. Berganda

persamaan keluk darah:  $C_b = \frac{D}{V} \left( \frac{1 - e^{-n k_{et}}}{1 - e^{-k_{et}}} \right) e^{-k_{et}t}$

$$C_{min}^{\infty} = \frac{D}{V} \left( \frac{1}{1 - e^{-k_{et}}} \right) e^{-k_{et}\tau}$$

$$C_{max}^{\infty} = \frac{D}{V} \left( \frac{1}{1 - e^{-k_{et}}} \right)$$

$$\bar{C}_{ss} = \frac{D}{V k_{et}\tau}$$

$$D_L = D_M \left( \frac{1}{1 - e^{-k_{et}\tau}} \right)$$

(iii) Model Satu Kompartmen Terbuka, Dos Ekstravaskular Tunggal (penyerapan tertib pertama)

persamaan keluk darah:  $C_b = B e^{-k_{et}t} - A e^{-k_a t}$

$$B = A = \frac{f D k_a}{V(k_a - k_e)}$$

$$AUC^{0 \rightarrow \infty} = \frac{B}{k_e} - \frac{A}{k_a}$$

persamaan keluk urin:  $\frac{dA_u}{dt} = B'e^{-k_{et}t} - A'e^{-k_{at}t}$

$$B' = A' = \frac{k_u f D k_a}{k_a - k_e}$$

(iv) Model Satu Kompartmen Terbuka, Dos Ekstravaskular Berganda (Penyerapan Tertib Pertama)

$$C_b^n = \frac{f D k_a}{V(k_a - k_e)} \left( \frac{1 - e^{-nk_{et}}}{1 - e^{-k_{et}}} \right) e^{-k_{et}t'} - \left( \frac{1 - e^{-nk_{at}}}{1 - e^{-k_{et}}} \right) e^{-k_{at}t'}$$

$$C_{min} = \frac{k_a f D}{V(k_a - k_e)} \left( \frac{e^{-k_{et}}}{1 - e^{-k_{et}}} \right)$$

$$C_{max} = \frac{fD}{V} \left( \frac{e^{-k_{et}t_p}}{1 - e^{-k_{et}}} \right)$$

$$DL = DM \left( \frac{1}{1 - e^{-k_{et}}} \right)$$

(v) Model Dua Kompartmen Terbuka, Dos I.V. Tunggal

persamaan keluk:  $C_p = Be^{-\beta t} + Ae^{-\alpha t}$

$$K_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A + B} \quad A = \frac{D(\alpha - K_{21})}{V_C(\alpha - \beta)}$$

$$K_{13} = \frac{\alpha\beta}{K_{21}} \quad B = \frac{D(K_{21} - \beta)}{V_C(\alpha - \beta)}$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_{13}$$

$$V_C = \frac{D}{A + B}$$

$$V_{d_{ss}} = \frac{K_{12} + K_{21}}{K_{21}} V_C$$

$$V_{d_{area}} = \frac{D}{AUC^{0 \rightarrow \infty}}$$

$$AUC^{0 \rightarrow \infty} = \frac{B}{\beta} + \frac{A}{\alpha}$$

442

(vi) Farmakokinetiks Bukan-Linear

persamaan Michaelis-Menten:  $R_o = \frac{V_m C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$

(vii) Lain-Lain Persamaan

$$Cl_R = \frac{\Delta A_u / \Delta t}{C_b}$$

$$n = \frac{t}{t_{\frac{1}{2}}} = -3.32 \log (1 - g)$$

(viii) Model Satu Kompartmen Terbuka Infusi IV Berterusan

$$K_o = K_e VC_{ss}$$

$$DL = C_{ss}V$$

$$C_t = \frac{K_o}{K_e V} (1 - e^{-k_e t})$$